

09/445193

PCT/JP98/02482

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

04.06.98

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1997年 6月 5日

REC'D	24 JUL 1998
WIPO	PCT

出願番号  
Application Number:

平成 9年特許願第148325号

出願人  
Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

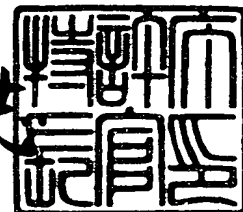
## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1998年 7月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

山田 健志



出証番号 出証特平10-3056165

【書類名】 特許願

【整理番号】 A97120

【提出日】 平成 9年 6月 5日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D307/78

【発明の名称】 複素環化合物および剤

【請求項の数】 14

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市真上町 6 丁目 4 5 番 2 0 号

【氏名】 大川 滋紀

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市津雲台 5-18 D73-302

【氏名】 瀬藤 正記

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区筑紫が丘 9 丁目 4 番地の 2

【氏名】 垣花 満

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府池田市渋谷 2 丁目 6 番 3-A 号

【氏名】 大倉 政宏

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代表者】 武田 國男

【代理人】

【識別番号】 100073955

【弁理士】

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100077012

【弁理士】

【氏名又は名称】 岩谷 龍

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000052

【包括委任状番号】 9000053

【ブルーフの要否】 要

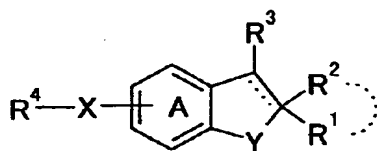
【書類名】明細書

【発明の名称】複素環化合物および剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、あるいは $R^1$ と $R^2$ は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素または複素環を形成してもよく、

$R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい芳香族基、

$R^4$ は (1)置換基を有していてもよい芳香族基、(2)置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または (3)アシル、

XおよびYはそれぞれ酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子、

【化2】

..... は単結合または二重結合、

A環は式  $-X-R^4$  (式中の各記号は前記と同意義を示す) で表される基のほかにさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

【化3】

ただし、..... が単結合であり、

かつXおよびYが酸素原子のとき、 $R^4$ はアシルではない。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】 $R^1$ および $R^2$ がそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素

または複素環を形成する請求項1記載の化合物。

【請求項3】  $R^3$ が置換基を有していてもよい芳香族基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】  $R^4$ が置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基またはアシルである請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Xが酸素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 Yが酸素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 式 $-X-R^4$ で表される基がベンゾフラン環の5位に置換している請求項6記載の化合物。

【請求項8】 請求項1記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

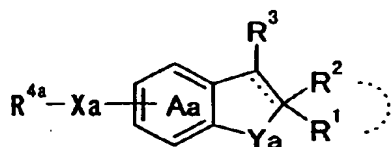
【請求項9】 神経変性抑制剤である請求項8記載の組成物。

【請求項10】  $\beta$ アミロイド毒性抑制剤である請求項9記載の組成物。

【請求項11】 神経変性疾患予防・治療剤である請求項8記載の組成物。

【請求項12】 式

【化4】



〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、あるいは $R^1$ と $R^2$ は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素または複素環を形成してもよく、

$R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい芳香族基、

$R^{4a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基またはアシル、

Xaは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子、

Yaは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ、

【化5】

..... は単結合または二重結合、

Aa環は式  $-Xa-R^{4a}$  (式中の各記号は前記と同意義を示す) で表される基のほか  
に置換されていてもよいアミノ以外の置換基をさらに有していてもよいベンゼン  
環を示す。

【化6】

ただし、..... が単結合であり、

かつXaおよびYaが酸素原子のとき、 $R^{4a}$ はアシルではない。) で表される化合物  
またはその塩を含有してなる神経変性抑制剤。

【請求項13】  $\beta$  アミロイド毒性抑制剤である請求項12記載の抑制剤。

【請求項14】 神経変性疾患予防・治療剤である請求項12記載の抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

【0002】

【従来の技術】

神経変性疾患は、神経細胞死という破壊的な損傷をもたらす進行性の疾患である。主な神経変性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病や糖尿病性神経障害に代表される末梢神経障害などが知られている。その多くは老化と関係しており、実際加齢と共に発症が増加するが、時に中年からさらに若い年齢においても発症することがある。

脳の構造や機能に関する研究の結果、神経伝達物質や神経栄養因子の役割などが徐々に解明されつつあるが、神経変性疾患の原因についてはまだ未知の部分が多い。唯一パーキンソン病のみは、特定の神経伝達物質、すなわちドーパミンとの関連が明らかにされ、ドーパミンの前駆物質であるL-ドーパが神経症状を軽減し、機能を回復させる薬として使われている。しかしながら、L-ドーパが神経変性の進行を抑制するわけではなく、病状の進行すなわちドーパミン神経の変性・

脱落と共にL-ドーパの効果は徐々に失われていく。また、アルツハイマー病はアセチルコリン神経細胞やモノアミン系神経細胞など多種の神経細胞が変性・脱落する疾患であるが、これに対する薬として、コリンエステラーゼの阻害薬が上市あるいは開発中である。しかしながら、これにおいてもパーキンソン病におけるL-ドーパ同様、神経症状を一時的に改善する対症療法の域をでない。

このようにアルツハイマー病やパーキンソン病を含め、細胞死を引き起こす因子の毒性から神経細胞を保護し、神経変性疾患の進行を抑制する薬物は現在報告されていない。

また、神経変性疾患における細胞死は、それぞれの疾患に特有の因子の毒性により引き起こされるとされ、例えばアルツハイマー病では内因性の $\beta$ アミロイドが細胞死を引き起こす因子として考えられている。 $\beta$ アミロイドはアルツハイマー病患者の脳内にみられる神経病理学的特徴である老人斑を構成する蛋白質で、40から43個のアミノ酸からなる。この $\beta$ アミロイドを海馬神経細胞の初代培養系に加えると神経細胞死が起こることが明らかにされており[サイエンス(science)、245巻、417-420頁、1989年]、また $\beta$ アミロイドの凝集が、その毒性発現に必須であることなどが示されている[ニューロバイオロジー オブ エイジング(Neurobiology of Aging)、13巻、587-590頁、1992年およびジャーナル オブ モレキュラー バイオロジー(Journal of Molecular Biology)、218巻、149-163頁、1991年]。 $\beta$ アミロイドの毒性発現メカニズムについては、1) $\beta$ アミロイドがイオンチャンネルを形成し、カルシウムイオンを流入させる、2) $\beta$ アミロイドがフリーラジカルの発生を促進する、3) $\beta$ アミロイドがタウ蛋白キナーゼI(TPK-I)を活性化し、タウのリン酸化が亢進される、4) $\beta$ アミロイドがミクログリアを活性化し、ミクログリアから神経毒が分泌されるなどが考えられているが、まだ結論を得るに至っていない。

最近になって、IGF-1(インスリン様成長因子)やNGF(神経成長因子)等の神経栄養因子(ニューロトロフィン)が、 $\beta$ アミロイド等による神経細胞のアポトーシスを抑制し、そのメカニズムとしてPI-3キナーゼの活性化によるTPK-I/GSK-3 $\beta$ (グリコーゲン シンターゼ キナーゼ3)の阻害が関与することが明らかとなった[ジャーナル オブ ニューロサイエンス(J. Neurosci.)、11巻、2552

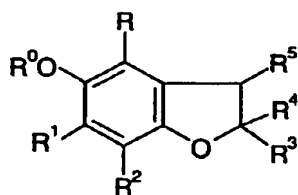
-2563頁、1991年、サイエンス (Science)、267巻、2003-2006頁、1995年およびザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.)、272巻、154-161頁、1997年]。βアミロイドによってPI-3 キナーゼが阻害され、TPK-I/GSK-3βが活性化されると、ピルビン酸脱水素酵素 (PDH) の阻害によりアセチルコリンの合成反応系に影響し、アセチルコリンの含量も低下する。このことはアルツハイマー病患者の脳でアセチルコリンの含量が低下していることとも一致し、逆にPI-3キナーゼを活性化することにより、神経細胞死を防止するのみならず、脳内のアセチルコリン含量の増加をもたらす神経症状を改善することが期待される。さらにTPK-I/GSK-3βの阻害により、アルツハイマー病で低下している脳内グルコース利用率の増加も期待することができる [ザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.)、269巻、3568-3573頁、1994年およびエンドクリノロジー (Endocrinology)、125巻、314-320頁、1989年]。これより、低分子で脳内移行性に優れ、神経栄養因子様作用を有する化合物はアルツハイマー病などの神経変性疾患における神経細胞死を抑制し、かつ神経症状を改善することが可能と考えられる。

【0003】

神経変性疾患（パーキンソン病、アルツハイマー病等）に作用を有するジヒドロベンゾフラン系の化合物として以下の化合物が知られている。

1) 式

【化7】



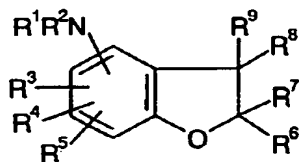
〔式中、Rは低級アルキル、R<sup>0</sup>は水素またはアシル、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一もしくは異なって置換基を有していてもよい低級アルキルであるか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とで置換基を有していてもよいブタジエニレン、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ水素または置換基を有していてもよいアルキル、またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とでポリメチレン、R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよい低級アルキル、芳香環基もしくは異項環基を示す〕で表される化合物



(EP-A-273647および特開平1-272578号公報)。

2) 式

【化8】

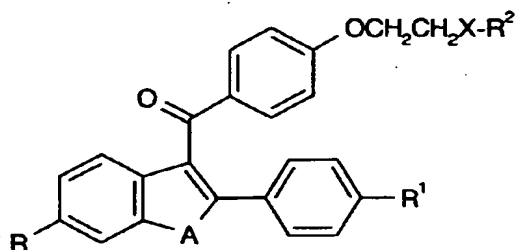


〔式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一もしくは異なって、水素原子、アシル、アルコキシカルボニル、それぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基または芳香環基、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は同一もしくは異なって、アシル化されていてもよい水酸基、それぞれ置換基を有していてもよいアミノ、アルコキシまたは脂肪族基、または $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ のうち二つが置換基を有していてもよい炭素同素環を形成していてもよく、 $R^6$ および $R^7$ は同一もしくは異なって置換基を有していてもよい脂肪族基、しかも $R^6$ および $R^7$ のうち少なくとも一つは $\alpha$ 位がメチレン、 $R^8$ および $R^9$ は同一または異なって、水素原子またはそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基または芳香環基を示す〕で表される化合物またはその塩 (EP-A-483772および特開平5-140142号公報)。

また、ベンゾフラン系およびジヒドロベンゾフラン系化合物としては以下の化合物が報告されている。

3) アルツハイマー病、ダウン症などの $\beta$ アミロイド関連神経疾患の予防治療のための式

【化9】

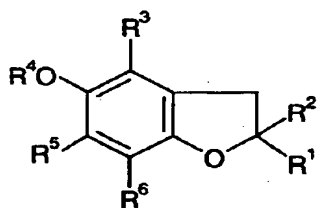


〔式中、Aは  $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $-CH=CH-$ 、 $m$ は0、1または2、Xは結合手または $C_{1-4}$ アルキリデニル、 $R^2$ は  $-NR^4R^5$  (式中、 $R_4$ および $R_5$ は

それぞれ $C_{1-6}$ アルキル等)、Rはヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{2-7}$ アルカノイルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、フェニル等、 $R^1$ はヒドロキシ、ハロゲン、水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{2-7}$ アルカノイルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、フェニル等を示す]で表される化合物またはその薬理学的に許容されうる塩 (WO 95/17095)。

4) 5-または12-リポキシゲナーゼ阻害作用を有する式

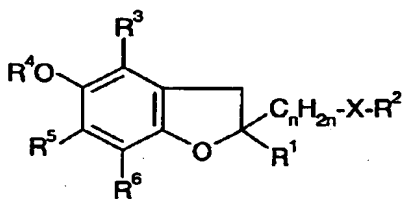
【化10】



[式中、 $R^1$ は水素または低級アルキル、 $R^2$ はカルボキシ、アルコシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリアルもしくは複素環基で置換されたメチルまたはカルボキシ、アルコシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリアルもしくは複素環基で置換されていてもよい $\alpha$ 位に低級アルキルを有しない炭素数2ないし15の鎖状炭化水素残基、 $R^3$ は低級アルキル、 $R^4$ は水素またはアシル、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ低級アルキルまたは低級アルコキシ、または $R^5$ と $R^6$ とでブタジエニレンを示す]で表される化合物またはその塩 (EP-A-345593および特開平2-76869号公報)。

5) 5-リポキシゲナーゼ阻害作用を有する式

【化11】



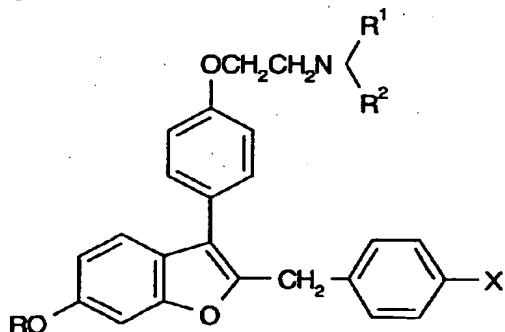
[式中、 $R^1$ は水素または低級アルキル、 $n$ は1ないし6、 $X$ は酸化されていてもよい硫黄原子、酸素原子または置換基を有していてもよいイミノ、 $R^2$ はメチルまたはメチレン、メチレンもしくは4級炭素を介する有機残基、 $R^3$ は低級アルキル、 $R^4$ は水素またはアシル、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ低級アルコキシまたは低級アルキル、または $R^5$ と $R^6$ とでブタジエニレンを示す]で表される化合物またはその塩 (EP

-A-345592および特開平2-76870号公報)。

【0004】

6) 抗骨減少作用を有する式

【化12】

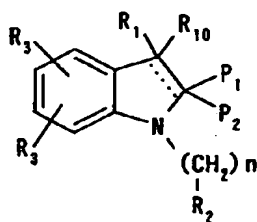


〔式中、Rは水素原子またはメチル、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれメチルまたはエチル、または $R^1$ と $R^2$ とで飽和複素環、Xはブロモ、クロロ、フルオロまたは水素原子を示す〕で表される化合物またはその薬理学的に許容されうる塩 (EP-A-722726)。

インドール系の化合物としては、以下の化合物が知られている。

7) エンドセリン受容体拮抗薬、脳血管疾患治療として有用である式

【化13】

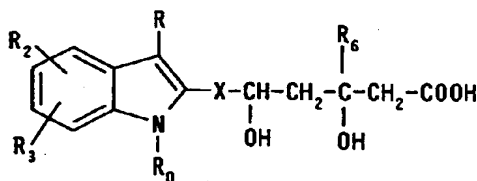


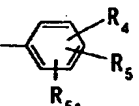
〔式中、 $R_1$ は  $-X(CH_2)_nAr$ 、 $-X(CH_2)_nR_8$  等、 $R_2$ は水素またはAr等、 $P_1$ は  $-X(CH_2)_nR_8$ 、 $P_2$ は  $-X(CH_2)_nR_8$  等、 $R_3$ は水素、 $R_{11}$ 、OH、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $S(O)_qR_{11}$ 、 $N(R_6)_2$ 、Br、F、I、Cl、 $CF_3$ 、 $NHCOR_6$ 、 $-R_{11}CO_2R_7$ 、 $-XR_9-Y$ 、XYまたは  $-X(CH_2)_nR_8$ 、ここで  $-X(CH_2)_nR_8$  のメチレンは非置換であっても、1個以上の  $-(CH_2)_nAr$  で置換されていてもよく、 $R_8$ は水素、 $R_{11}$ 等、 $R_9$ は $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、フェニル等、 $R_{11}$ は $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル等、Xは $(CH_2)_n$ 、0、 $S(O)_q$ 、Yは $CH_3$ または  $-X(CH_2)_nAr$ 、Arはフェニル、ナフチル等、qは0、1

または2、nは0～6の整数を示す] で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩 (WO 94/14434および特表平8-504826号公報)。

8) 抗コレステロール生合成作用を有する式

【化14】



〔式中、RおよびR<sub>0</sub>の一方が  〕

C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたはフェニル-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>5a</sub>は水素等、mは1、2または3、R<sub>2</sub>は水素、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ等、R<sub>3</sub>は水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ等、Xは -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- または -CH=CH-、nは0、1、2または3、R<sub>6</sub>は水素またはC<sub>1-3</sub>アルキルを示す] で表される化合物またはその塩 (WO 84/02131)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

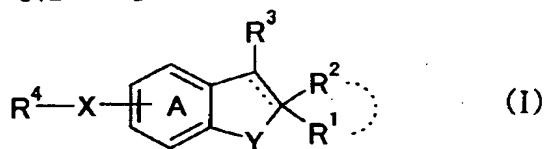
βアミロイド蛋白の細胞毒性を抑制し、神経細胞を保護する作用を有する化合物で、細胞死を引き起こす因子の毒性から神経細胞を保護し、神経変性疾患の予防・治療剤として有用な化合物の開発を提供する。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意探索した結果、5員複素環と縮合したベンゼン環が、式 -X-R<sup>4</sup> (式中の各記号は下記と同意義) で表される置換基で置換されていることに化学構造上の特徴を有する式

【化15】



〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、あるいは $R^1$ と $R^2$ は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素または複素環を形成してもよく、

$R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい芳香族基、

$R^4$ は (1)置換基を有していてもよい芳香族基、(2)置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または (3)アシル、

XおよびYはそれぞれ酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子、

【化16】

..... は単結合または二重結合、

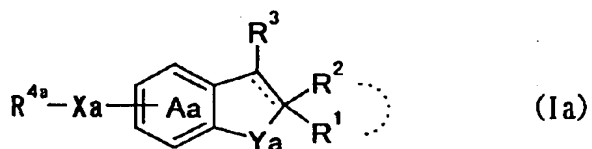
A環は式  $-X-R^4$  (式中の各記号は前記と同意義を示す) で表される基のほかにさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

【化17】

ただし、..... が単結合であり、

かつXおよびYが酸素原子のとき、 $R^4$ はアシルではない。) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I)と略記することもある〕、および化合物(I)を含む式

【化18】



〔式中、 $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい

脂肪族炭化水素基またはアシル、

Xaは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子、

Yaは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ、

【化19】

..... は単結合または二重結合、

Aa環は式  $-Xa-R^{4a}$  (式中の各記号は前記と同意義を示す) で表される基のほか、に置換されていてもよいアミノ以外の置換基をさらに有していてもよいベンゼン環、その他の各記号は前記と同意義を示す。

【化20】

ただし、..... が単結合であり、

かつXaおよびYaが酸素原子のとき、 $R^{4a}$ はアシルではない。] で表される新規化合物またはその塩〔以下、化合物(Ia)と略記することもある〕を初めて合成し、この化合物が縮合ベンゼン環上の置換基  $-X-R^4$  の特異な化学構造に基づいて予想外にも優れたβアミロイド蛋白の細胞毒性を抑制すること、さらに毒性も極めて低く、脳内移行性にも優れ、神経変性抑制作用を有する医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明は、

- (1) 化合物(I)、
- (2)  $R^1$ および $R^2$ がそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル、または $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素または複素環を形成する前記(1)記載の化合物、
- (3)  $R^3$ が置換基を有していてもよい芳香族基である前記(1)記載の化合物、
- (4)  $R^4$ が置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基またはアシルである前記(1)記載の化合物、

- (5) Xが酸素原子である前記(1)記載の化合物、
- (6) Yが酸素原子である前記(1)記載の化合物、
- (7) 式 $-X-R^4$ で表される基がベンゾフラン環の5位に置換している前記(6)記載の化合物、
- (8) 前記(1)記載の化合物を含有してなる医薬組成物、
- (9) 神経変性抑制剤である前記(8)記載の組成物、
- (10)  $\beta$ アミロイド毒性抑制剤である前記(9)記載の組成物、
- (11) 神経変性疾患予防・治療剤である前記(8)記載の組成物、
- (12) 化合物(Ia)を含有してなる神経変性抑制剤、
- (13)  $\beta$ アミロイド毒性抑制剤である前記(12)記載の抑制剤、および
- (14) 神経変性疾患予防・治療剤である前記(12)記載の抑制剤等に関する。

【0008】

前記式中、 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールなど)などが挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

「アルキル」としては、例えば  $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)などが好ましい。

「アルケニル」としては、例えば  $C_{2-6}$ アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなど)などが好ましい。

「アルキニル」としては、例えば  $C_{2-6}$ アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニルなど)などが好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えば  $C_{3-6}$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが好ましい。

「アリール」としては、例えば  $C_{6-14}$ アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリルなど)などが好ましい。

$R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニル、2-アンスリルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノなど）、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ（例、ジフェニルアミノなど）、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-または3-チエニル、2-,3-または4-ピリジル、2-,3-,4-,5-または8-キノリル、1-,3-,4-または5-イソキノリル、1-,2-または3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニルなど）、スルホなどが挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

#### 【0009】

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、



sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル(例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル)などが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル)などが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシなどが挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、

プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

# 【0010】

前記「アシル」としては、例えばホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルなど)、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニルなど)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、5~6員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジノカルボニル、ピロリジノカルボニルなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイルなど)、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど)、5~6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスル

イニルなど)などが挙げられる。

前記「アシルアミノ」としては、例えばホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド (例、アセタミドなど)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボキサミド (例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノなど)などが挙げられる。

前記「アシルオキシ」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシなど)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。

#### 【0011】

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば  $C_{1-6}$ アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、 $C_{6-14}$ アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニル、2-アンスリルなど)、5ないし10員芳香族複素環基 (例、2-または3-チエニル、2-,3-または4-ピリジル、2-,3-,4-,5-または8-キノリル、1-,3-,4-または5-イソキノリル、1-,

2-または3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニルなど)などが1ないし3個挙げられる。

$R^1$ と $R^2$ とで形成される「置換基を有していてもよい3ないし8員同素環」の「3ないし8員同素環」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどの $C_{3-8}$ シクロアルカンなどが挙げられる。

$R^1$ と $R^2$ とで形成される「置換基を有していてもよい3ないし8員複素環」の「3ないし8員複素環」としては、例えばモルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジンなどの3ないし8員複素環が挙げられる。

$R^1$ と $R^2$ とで形成される「置換基を有していてもよい3ないし8員同素または複素環」の「置換基」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、 $C_{6-14}$ アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリルなど)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノなど)、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ(例、ジフェニルアミノなど)、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-または3-チエニル、2-,3-または4-ピリジル、2-,3-,4-,5-または8-キノリル、1-,3-,4-または5-イソキノリル、1-,2-または3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニルなど)などが1ないし3個挙げられる。

$R^3$ で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル」の「低級アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。

$R^3$ で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル」の「置換基」としては、前記 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが同個数用いられる。

【0012】

$R^3$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては

、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などが挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式または縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素基などが挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、アンスリルなどの $C_{6-14}$ アリールなどが挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1～4個）を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。

「芳香族複素環基」の好ましい例としては、1個のベンゼン環と縮合していてもよい5または6員芳香族複素環基などが挙げられる。具体例としては、2-,3-または4-ピリジル、2-,3-,4-,5-または8-キノリル、1-,3-,4-または5-イソキノリル、1-,2-または3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、ベンゾ[b]フラニル、2-または3-チエニルなどが挙げられる。さらに好ましくは、2-または3-チエニル、2-,3-または4-ピリジル、2-または3-キノリル、1-イソキノリル、1-または2-インドリル、2-ベンゾチアゾリルなどである。

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（

例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、スルホ、 $C_{6-14}$ アリール (例、フェニル、ナフチルなど)、 $C_{6-14}$ アリールオキシ (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど) などが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」、「アシル」、「アシルアミノ」および「アシルオキシ」としては、前記 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」で詳述したものと同様のものが挙げられる。

### 【0013】

$R^3$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」として好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、スルホ、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{6-14}$ アリールオキシから選ばれる置換基1ないし3個でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、2-,3

-または4-ピリジル、2-または3-キノリル、1-イソキノリルなどである。

$R^4$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、前記 $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」と同様のものが1ないし3個、好ましくは1ないし2個挙げられる。

$R^4$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルなどが挙げられる。このうち、炭素数1ないし10個のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルなどが好ましい。

「アルキル」としては、例えば  $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが好ましい。

「アルケニル」としては、例えば  $C_{2-6}$ アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなど）などが好ましい。

「アルキニル」としては、例えば  $C_{2-6}$ アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニルなど）などが好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えば  $C_{3-6}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが好ましい。なかでも、 $C_{1-6}$ アルキルが好ましい。

該「脂肪族炭化水素基」が有する「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、例えば前記 $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」と同様のものが挙げられる。

この「置換基を有していてもよい芳香族基」として好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル

アミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、スルホ、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{6-14}$ アリールオキシから選ばれる置換基1ないし3個でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、2-,3-または4-ピリジル、2-または3-キノリル、1-イソキノリルなどである。

該「脂肪族炭化水素基」がさらに有していてもよい「置換基」としては、前記 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが同個数用いられる。

この「置換基」として好ましくは、アシル（例、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルなど）などが挙げられる。

【0014】

$R^4$ で示される「アシル」としては、例えば、

式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 、 $-SO_2-R^{5a}$  または  $-SO-R^{5a}$  [式中、 $R^5$ は水素原子、置換基を有していてもよい芳香族基または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、 $R^{5a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、 $R^6$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキルを示す] で表されるアシルなどが挙げられる。

$R^5$ または $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、例えば前記 $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」と同様のものが挙げられる。

$R^5$ または $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」としては、前記 $R^4$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

$R^5$ または $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」としては、例えば (1) 前記 $R^4$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基を有していてもよい芳香族基」または (2) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エ



チレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、スルホなどが挙げられる。

該「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」、「アシル」、「アシルアミノ」および「アシルオキシ」は、前記 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」で詳述したものと同様のものが挙げられる。

該「脂肪族炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

$R^5$ および $R^{5a}$ として好ましくは、置換基を有していてもよい芳香族基である。

#### 【0015】

$R^6$ で示される「 $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

XまたはYで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、SO、SO<sub>2</sub>が挙げられる。

A環が式-X- $R^4$ で表される基のほかにさらに有していてもよい「置換基」としては、例えば前記 $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」が挙げられる。A環は該置換基を置換可能な位置に1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

A環が式 $-X-R^4$ で表される基のほかにさらに有していてもよい「置換基」として好ましくは、例えばハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、スルホ、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{6-14}$ アリールオキシなどが挙げられる。

$R^{4a}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」および「アシル」としては、前記 $R^4$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」および「アシル」と同様のものが挙げられる。

$R^{4a}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、前記 $R^5$ または $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

#### 【0016】

XaまたはYaで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、前記Xで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」と同様のものが挙げられる。

Yaで示される「置換基を有していてもよいイミノ」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

該「アシル」としては、例えば前記 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」で詳述した「アシル」と同様のものが挙げられる。

Yaで示される「置換基を有していてもよいイミノ」として好ましくは、イミノ、 $C_{1-6}$ アルキルイミノ（例、メチルイミノ、エチルイミノなど）、 $C_{6-14}$ アリールイミノ（例、フェニルイミノ、1-ナフチルイミノ、2-ナフチルイミノなど）、 $C_{7-16}$ アラルキルイミノ（例、ベンジルイミノなど）などである。

Aa環が式 $-Xa-R^{4a}$ で表される基のほかにさらに有していてもよい「置換基」としては、置換されていてもよいアミノ以外の置換基であればよく、例えば、ハロ

ゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、スルホなどが挙げられる。

該「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」、「アシル」および「アシルオキシ」は、前記 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」で詳述したものと同様のものが挙げられる。

Aa環はこれら該置換基を置換可能な位置に1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

#### 【0017】

前記式中、

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルであるか、あるいは $R^1$ と $R^2$ が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい3ないし8員同素または複素環を形成する場合が好ましい。

$R^3$ は置換基を有していてもよい芳香族基が好ましい。

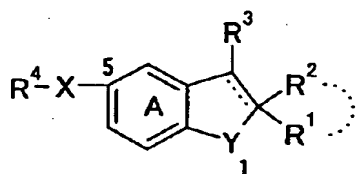
$R^4$ および $R^{4a}$ は、(1) 置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または(2) アシルが好ましい。

XおよびXaは酸素原子が好ましい。

YおよびYaは酸素原子が好ましい。

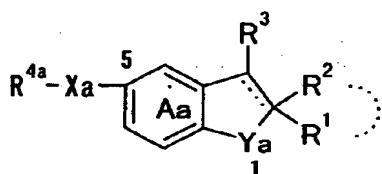
式-X- $R^4$ で表される基は、以下のように基本骨格の5位に置換している場合が好ましい。

【化21】



式-Xa-R<sup>4a</sup>で表される基は、以下のように基本骨格の5位に置換している場合が好ましい。

【化22】



【0018】

化合物(I)および化合物(Ia)として好ましくは、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それぞれ (1) C<sub>6-14</sub>アリール、(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(3)アミノ、(4)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(5)モノ-C<sub>6-14</sub>アリールアミノ、(6)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(7)ジ-C<sub>6-14</sub>アリールアミノおよび(8)C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-14</sub>アリールおよび5ないし10員芳香族基から選ばれる置換基1ないし3個を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノから選ばれる置換基1ないし3個を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルであるか、あるいは

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が隣接する炭素原子と共にC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-14</sub>アリールおよび5ないし10員芳香族基から選ばれる置換基1ないし3個を有していてもよい3ないし8員同素または複素環を形成、

R<sup>3</sup>が (1) ハロゲン原子、(2) C<sub>1-6</sub>アルキル、(3) C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(4) モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(5) ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノおよび (6) C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-14</sub>アリールおよび5ないし10員芳香族基から選ばれる置換基1ないし3個を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノから選ばれる置換基1ないし3個をそれぞれ有していてもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-チニエル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、1-イソキノリ

ル、1-インドリル、2-インドリルまたは2-ベンゾチアゾリル、

$R^4$ および $R^{4a}$ が、(i) (1) ハロゲン原子、(2)  $C_{1-6}$ アルキル、(3)  $C_{1-6}$ アルコキシ、(4) モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、(5) ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノおよび (6)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリールおよび5ないし10員芳香族基から選ばれる置換基1ないし3個を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノから選ばれる置換基1ないし3個をそれぞれ有していてもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、1-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリルまたは2-ベンゾチアゾリルを有し、かつさらにカルボキシまたは $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルおよび $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニルから選ばれるアシル、

XおよびXaが酸素原子、

YおよびYaが酸素原子、

A環およびAa環のさらに有する置換基が1ないし3個の $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシである化合物である。

さらに好ましくは、

3-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-メトキシベンジルオキシ)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

3-(4-イソプロピルフェニル)-5-(3-ピリジルメチル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチルベンゾフラン]-5-イル 4-メトキシベンゾエートおよびそれらの塩である。

# 【0019】

化合物 (I) および化合物 (Ia) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好

適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(I)内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)との塩などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物(I)内に塩基性官能基を有する場合には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩が挙げられる。

#### 【0020】

化合物(I)および(Ia)の製造法について以下に述べる。

本発明の化合物(I)は、自体公知の方法、例えばEP-A-273647、特開平1-272578号公報、EP-A-483772、特開平5-140142号公報、EP-A-345593、特開平2-76869号公報、EP-A-345592、特開平2-76870号公報等に記載の方法に準じた方法などにより得られるほか、以下の反応式で示される方法等により得られる。化合物(Ia)は、化合物(I)を得る方法のほか、自体公知の方法、例えばW0 94/14434、特表平8-504826号公報、W0 84/02131等に記載の方法、またはこれらに準じた方法により得られる。

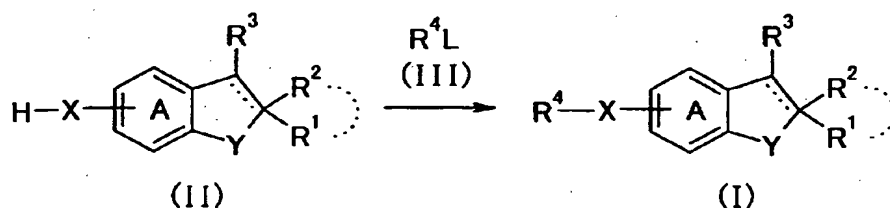
以下の反応式の略図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。反応式中の化合物(II)および(III)は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば

化合物 (I) の塩と同様のものなどが挙げられる。

【0021】

【化23】

反応式1



化合物 (II) は自体公知の方法、例えばEP-A-273647、特開平1-272578号公報、EP-A-483772、特開平5-140142号公報、EP-A-345593、特開平2-76869号公報、EP-A-345592、特開平2-76870号公報、特開昭57-122080号公報などに記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

化合物 (I) は、化合物 (II) と化合物 (III) (式中、Lは脱離基を示す) とを反応させることにより製造される。

Lで示される脱離基としては、例えばヒドロキシ、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルキルスルホニルオキシ (例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシなど)、アリースルホニルオキシ (例えば、p-トリエンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシなどの置換されていてもよいベンゼンスルホニルオキシなど) などが挙げられる。

(1) R<sup>4</sup>が「置換基を有していてもよい芳香族基」または「置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の場合を以下に述べる。

化合物 (II) と化合物 (III) とを、所望により塩基の存在下で反応させる。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1モルに対し約1.0ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン

類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシドなどの金属アルコキシド類などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物(II) 1モルに対し約1.0ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常30分ないし48時間、好ましくは1時間ないし24時間である。反応温度は通常-20ないし200℃、好ましくは0ないし150℃である。

#### 【0022】

前記反応に代え、光延反応(シンセシス(Synthesis)、1981年、第1~27頁)を用いることもできる。

該反応は、化合物(II)と化合物(III)中、LがOHである化合物とを、アゾジカルボキシレート類(例、ジエチルアゾジカルボキシレートなど)およびホスフィン類(例、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなど)の存在下反応させる。

化合物(III)中、LがOHである化合物の使用量は、化合物(II) 1モルに対し



、約1.0ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モルである。

該「アゾジカルボキシレート類」および「ホスフィン類」の使用量は、それぞれ化合物(II) 1モルに対し、約1.0ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常5分ないし48時間、好ましくは30分ないし24時間である。反応温度は通常-20ないし200℃、好ましくは0ないし100℃である。

#### 【0023】

(2)  $R^4$ が「アシル」の場合を以下に述べる。

化合物(II)と化合物(III)とを、所望により塩基または酸の存在下反応させる。

化合物(III)の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約1.0ないし5.0モル、好ましくは約1.0ないし2.0モルである。

該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどが挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

該「塩基」の使用量は、化合物(II)に対し、約0.1ないし10当量、好ましくは0.8ないし2当量である。

該「酸」の使用量は、化合物(II)に対し、約0.1ないし10当量、好ましくは0.8ないし3当量である。

本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。この

ような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリンなどの含窒素芳香族炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は約-20ないし150℃、好ましくは0ないし100℃である。反応時間は通常5分ないし24時間、好ましくは10分ないし5時間である。

以上のようにして得られた生成物(I)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

#### 【0024】

また、前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-オキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキル-オキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど)、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$

アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど）、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、 $C_{7-11}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-11}$ アラルキル-オキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど）、 $C_{7-11}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法または還元反応が用いられる。

#### 【0025】

前記化合物(I)の原料化合物は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、例えば前記化合物(I)が形成していてもよい塩と同様の塩などが用いられる。

化合物(I)の配置異性体(E, Z体)については異性化が生じた時点で、例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。また新実験化学

講座14（日本化学会編）、第251～253頁、第4版実験化学講座19（日本化学会編）、第273～274頁記載の方法およびそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒などにより二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

なお化合物（I）は置換基の種類如何によっては立体異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

化合物（I）および（Ia）は水和物であっても非水和物であってもよい。

【0026】

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物（I）を合成することができる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（I）は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。

なお、化合物（I）が、コンフィギュレーションアルアイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd体、l体に分離することができる。

本発明の化合物（I）または化合物（Ia）は、神経変成抑制作用、 $\beta$ アミロイドによる神経細胞死抑制作用、あるいは神経栄養因子作用を有し、また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、医薬品として有用である。

本発明の化合物（I）または化合物（Ia）は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対して、神経変性抑制物質、神経栄養因子様物質として、または $\beta$ アミロイド毒

性抑制薬として作用し、神経細胞死を抑制する。また化合物 (I) または化合物 (Ia) はコリン系の賦活作用を有しており、アセチルコリンの含量を上げ、神経機能を賦活する。これらのことから化合物 (I) または化合物 (Ia) は神経変成疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ハンチントン病など）、末梢神経障害（例えば、糖尿病性神経障害など）などに対して有効であり、これらの疾患の予防・治療剤として用いられる。

#### 【0027】

本発明の化合物 (I) または化合物 (Ia) は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤、チューインガムなどとして、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。化合物 (I) または化合物 (Ia) の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約 0.01 ないし 100 重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えばアルツハイマー病治療剤として、成人に対し、経口剤として投与する場合、有効成分化合物 (I) または化合物 (Ia) として約 0.1 ないし 20 mg/kg 体重、好ましくは約 0.2 ないし 10 mg/kg 体重、さらに好ましくは約 0.5 ないし 10 mg/kg 体重であって、1日1ないし数回に分けて投与することができる。さらに他の活性成分（例えばコリンエステラーゼ阻害剤であるアリセプト、脳機能賦活薬であるイデベノン、パーキンソン病治療薬であるL-ドーパなど）と併用してもよい。該その他の活性成分と化合物 (I) または (Ia) とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物（例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤など）中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時にまたは時間差を置いて投与してもよい。

#### 【0028】

本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤

における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、

グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールなどが挙げられる。

【0029】

#### 【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例および実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10ないしから35℃を示す。％は特記しない限り重量パーセントを示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : カルテット (quartet)

septet : セプテット (septet)

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

$\text{CDCl}_3$  : 重クロロホルム

$\text{d}_6$ -DMSO : 重ジメチルスルホキシド

$^1\text{H-NMR}$  : プロトン核磁気共鳴

## 【0030】

## 【実施例】

## 参考例1

 $\alpha$ -ブロモフェニル酢酸メチル

$\alpha$ -ブロモフェニル酢酸 (3.00 g, 13.9 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に室温で濃硫酸 (0.5 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を冷却後、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して目的物 2.50 g (収率 79%) を得た。油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.78 (3H, s), 5.36 (1H, s), 7.29-7.42 (3H, m), 7.48-7.61 (2H, m)。

## 参考例2

## 1-ブロモ-4-(4-ホルホルニル)ベンゼン

4-(4-ホルホルニル)ベンゼン (10.0 g, 61.3 mmol) のエタノール (100 mL) 溶液に、0 °C で臭素 (10.8 g, 67.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (100 mL) を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて目的物 10.7 g (収率 72%) を得た。融点 118-120 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.98-3.22 (4H, m), 3.71-3.92 (4H, m), 6.72-6.83 (2H, m), 7.31-7.42 (2H, m)。

## 【0031】

## 参考例3

## 1-ブロモ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゼン

1-フェニルピペラジン (10.0 g, 61.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 溶液に 0 °C で水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 2.70 g, 67.8 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液にヨードメタン (8.74 g, 67.8 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (80 mL) に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウ



ム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて1-メチル-4-フェニルピペラジン 7.40 g を得た。この化合物のエタノール (80 mL) 溶液に、0 °C で臭素 (7.00 g, 43.8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (80 mL) を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて目的物 8.1 g (収率52%) を得た。融点 78-80 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.52-2.63 (4H, m), 3.13-3.26 (4H, m), 6.78 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)。

【0032】

#### 参考例4

##### 2-メチル-1-(4-(4-モルホリニル)フェニル)プロパノン

1-ブロモ-4-(4-モルホリニル)ベンゼン (10.0 g, 41.3 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、-78 °C でn-ブチルリチウム (1.6M, 25.8 mL, 41.3 mmol) を加え、同温で 20 分間攪拌した。反応液にN-イソブチリルプロピレンイミン (5.77 g, 45.4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水 (40 mL) を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化させて目的物 6.50 g (収率67%) を得た。融点 75-77 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.22-3.33 (4H, m), 3.50 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 3.81-3.92 (4H, m), 6.81-6.92 (2H, m), 7.85-8.95 (2H, m)。

#### 参考例5

##### 2-メチル-1-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル)プロパノン

1-ブロモ-4-(1-メチルピペラジニル)ベンゼンを用いて、参考例4に従って目的物を合成した。収率 81%。融点 74-76 °C。(メタノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.35 (3H, s), 2.46-2.63 (4H, m), 3.32-3.41 (4H, m), 3.50 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 6.84-6.92 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m)。

## 【0033】

## 参考例6

1-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-2-メチル-1-(4-(4-モルホリニル)フェニル)-1-プロパノール

1-ブロモ-2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルベンゼン (7.52 g, 29.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  でn-ブチルリチウム (1.6M, 18.1 mL, 29.0 mmol) を加え、同温で 20 分間攪拌した。反応液にイソプロピル (4-(4-モルホリニル)フェニル)ケトン (6.15 g, 26.4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水 (40 mL) を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノールから結晶化させて目的物 8.40 g (収率90%) を得た。融点  $191-193^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87-1.10 (6H, m), 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.80-3.18 (8H, m), 3.62 (3H, s), 3.75-3.90 (4H, m), 6.41 (1H, br s), 6.82 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ )。

## 参考例7

1-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-2-メチル-1-(4-(1-メチルピペラジニル)フェニル)-1-プロパノール

イソプロピル (4-(1-メチルピペラジニル)フェニル)ケトンを用いて、参考例6に従って目的物を合成した。収率 43%。融点  $114-116^{\circ}\text{C}$ 。(メタノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ), 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.50-2.62 (4H, m), 2.76-3.00 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.10-3.28 (4H, m), 3.62 (3H, s), 6.40 (1H, br s), 6.84 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ )。

## 【0034】

## 参考例8

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オール

1-ブロモ-2,5-ジメトキシベンゼン (7.2 g, 33.2 mmol) のテトラヒドロフラン

(20 mL) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1.6M, 20.8 mL, 33.2 mmol) を加え、同温で 20 分間攪拌した。反応液にイソプロピル (イソプロピルフェニル) ケトン (5.70 g, 30.0 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水 (30 mL) を注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣と 48% 臭化水素 (30 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下で 24 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水 (30 mL) を加え、酢酸エチルで 2 回抽出、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて目的物 2.1 g (収率 70%) を得た。融点  $102-104^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, s), 1.25 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.57 (3H, s), 2.90 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 4.28 (1H, s), 4.67 (1H, s), 6.53-6.85 (3H, m), 7.02 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz)。

【0035】

#### 参考例9

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[4-(4-ホルホルニル)フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オール

イソプロピル-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-(4-(4-ホルホルニル)フェニル)メタノール (8.00 g, 19.3 mmol) と 48% 臭化水素 (100 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下で 3 時間加熱還流した。冷後、反応液に飽和水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチルで 2 回抽出、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて目的物 6.40 g (収率 90%) を得た。融点  $91-93^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.98-3.24 (4H, m), 3.71-3.99 (4H, m), 4.04 (1H, s), 4.18 (1H, s), 6.44-7.10 (4H, m)。

#### 参考例10

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[4-(1-メチル-4-ピペラジニル)フェニル]-2,3-ジ

ヒドロベンゾフラン-5-オール

イソプロピル-(2,5-ジメトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-(4-(1-メチルピペラジニル)フェニル)メタノールを用いて、参考例9に従って目的物を合成した。

収率 55%。融点 159-161 °C。(酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.81 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.48-2.65 (4H, m), 3.08-3.22 (4H, m), 4.03 (1H, s), 6.58-7.20 (4H, m), 1H 未確認。

参考例11

1-(4-イソプロピルフェニル)-プロパン-1-オール

塩化アルミニウム (16.7 g, 125 mmol) と クメン (18.0 g, 150 mmol) の二硫化炭素 (30 mL) 懸濁液に -5 °C でプロピオニルクロリド (11.6 g, 125 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して1-(4-イソプロピルフェニル)-プロパン-1-オン 24.7 g を得た。この化合物 (13.0 g, 68.4 mmol) の エタノール (80 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.29 g, 34.2 mmol) を氷冷下で加え、室温で30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、目的物 11.5 g (79%) を得た。油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.25 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.63-1.92 (2H, m), 1.94 (1H, br s), 2.90 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 4.47-4.61 (1H, m), 7.16-7.29 (4H, m)。

参考例12

2-(1-(4-イソプロピルフェニル)プロピル)-3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ  
ン

窒素雰囲気下で1-(4-イソプロピルフェニル)-プロパン-1-オール (5.00 g, 28.0 mmol) と トリメチルハイドロキノン (4.30 g, 28.0 mmol) の1,2-ジクロロエタン (100 mL) 懸濁液に 60 °C で三フッ化ホウ素 ジエチルエーテル錯体 (1.30 g, 9.33 mmol) を滴下し、同温で 3 時間攪拌した。冷後、反応混合物を塩化鉄(III)水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し

て残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 1:30）

に供し目的物 5.40 g（収率 62%）を得た。融点 61-63 °C。（メタノール）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.22 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.83-2.11 (11H, m), 2.85 (1H, septet,  $J = 6.8$  Hz), 4.02-4.23 (1H, m), 7.02-7.24 (4H, m)。

### 参考例13

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチルベンゾフラン-5-オール

1-(4-イソプロピルフェニル)プロピル-2,3,5-トリメチル-1,4-ベンゾキノン（1.00 g, 0.324 mmol）のエタノール（1.00 L）溶液を、室温を保つように氷水で冷却しながら400W ブロムシネライト デラックス（LPL株式会社製）で照射しながら5 時間攪拌した。溶媒を、減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 1:20）に供し目的物 0.90 g（収率 90%）を得た。油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.97 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 4.43 (1H, s), 7.26 (4H, s)。

【0036】

### 実施例1

5-ベンジルオキシ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オール（0.5 g, 1.54 mmol）の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液に 0 °C で水素化ナトリウム（60% 流動パラフィン分散物, 68 mg, 1.70 mmol）を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液にベンジルブロミド（290 mg, 1.70 mmol）を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を水（30 mL）に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させて目的物 380 mg（収率 60%）を得た。融点 79-81 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (3H, s), 1.22 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.50 (3H, s),

1.83 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.86 (1H, septet,  $J = 6.8$  Hz), 4.09 (1H, s), 4.70 (2H, s), 6.70-7.00 (2H, br), 7.09 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.30-7.50 (5H, m)。

#### 実施例2

5-ベンジルオキシ-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールとベンジルブロミドを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 40%。融点 110-112 °C。(メタノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.91 (6H, s), 4.04 (1H, s), 4.70 (2H, s), 6.48-7.16 (4H, m), 7.20-7.48 (5H, m)。

#### 実施例3

5-ベンジルオキシ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールとベンジルブロミドを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 48%。融点 120-121 °C。(メタノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.58-2.92 (7H, m), 3.08-3.22 (5H, m), 4.71 (2H, s), 6.78-6.94 (3H, m), 7.20-7.52 (7H, m)。

【0037】

#### 実施例4

3-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-メトキシベンジルオキシ)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと4-メトキシベンジルクロリドを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 49%。融点 95-96 °C。(メタノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.49 (3H, s),

1.82 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.86 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.08 (1H, s), 4.63 (2H, s), 6.70-7.18 (6H, m), 7.35 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)。

#### 実施例5

3-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-メトキシベンジルオキシ)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

(4-イソプロピルフェニル)-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと4-メトキシベンジルクロリドを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 75%。融点 124-126 °C。(酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, s), 1.25 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.57 (3H, s), 2.90 (septet, 1H,  $J = 7.0$  Hz), 3.71 (3H, s), 4.30 (1H, s), 4.87 (2H, s), 6.65-7.35 (11H, m)。

【0038】

#### 実施例6

3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-(4-メトキシベンジルオキシ)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと4-メトキシベンジルクロリドを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 42%。融点 105-107 °C。(エタノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.81 (3H, s), 4.04 (1H, s), 4.58-4.69 (2H, m), 6.54-6.93 (6H, m), 7.30-7.42 (2H, m)。

#### 実施例7

5-(4-メトキシベンジルオキシ)-3-(4-(4-モルホリニル)フェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-(4-モルホリニル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと4-メトキシベンジルクロリドを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 38%。融点 110-112 °C。(エタノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.15 (3H, s)

), 2.23 (3H, s), 3.02-3.26 (4H, m), 3.71-3.99 (7H, m), 4.05 (1H, s), 4.57-4.90 (2H, m), 6.60-7.00 (6H, m), 7.35 (2H, d, J = 6.8 Hz)。

【0039】

#### 実施例8

5-(4-メトキシベンジルオキシ)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと4-メトキシベンジルクロリドを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 42%。融点 121-122 °C。(ジエチルエーテル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.01 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.52-2.63 (4H, m), 3.13-3.24 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.05 (1H, s), 4.58-4.67 (2H, m), 6.60-7.07 (6H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

#### 実施例9

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(4-メチルチオベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと4-(ブロモメチル)フェニルメチルスルフィドを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 70%。融点 118-120 °C。(エタノール)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.01 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.49 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.08 (1H, s), 4.65 (2H, s), 6.80-7.02 (2H, br), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz)。

【0040】

#### 実施例10

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-[4-(メチルスルフィニル)ベンジルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(4-メチルチオベン



ジルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン (1.50 g, 3.26 mmol) のエタノール (80 mL)-水 (8 mL) 混合溶液中に、過ヨウ素酸ナトリウム (0.766 g, 3.58 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え 2 層を分離、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的物 1.23 g (79%) を得た。融点 132-134 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (3H, s), 1.22 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.50 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.71, 2.72 (1.5H x2, s x2), 2.86 (1H, septet,  $J = 6.8$  Hz), 4.09 (1H, s), 4.76 (2H, s), 6.71-7.15 (4H, m), 7.57-7.69 (4H, m)。

#### 実施例11

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-[4-(メチルスルフォニル)ベンジルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-[4-(メチルスルフィニル)ベンジルオキシ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン (1.50 g, 3.15 mmol) のエタノール (80 mL)-水 (8 mL) 混合溶液中に、過ヨウ素酸ナトリウム (2.02 g, 9.45 mmol) を加え、18 時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え 2 層を分離、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的物 1.05 g (68%) を得た。収率 68%。融点 161-162 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (3H, s), 1.22 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.50 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.87 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 3.05 (3H, s), 4.09 (1H, s), 4.80 (2H, s), 6.70-7.13 (4H, m), 7.67 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz)。

【0041】

#### 実施例12

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと3-ブromo-1-フェニル-1-プロペンを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 71%。融点 106-107 °C。(メタノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, s), 1.21 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.49 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.85 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 4.08 (1H, s), 4.36 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.42 (1H, dt,  $J = 15.4, 6.0$  Hz), 6.66-7.15 (5H, m), 7.20-7.48 (5H, m)。

#### 実施例13

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(2-キノリルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン 塩酸塩

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オール (1.0 g, 3.08 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に 0 °C で水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 136 mg, 3.39 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液に2-(クロロメチル)キノリン 塩酸塩 (730 mg, 3.39 mmol) を加え、80 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣に4 規定塩酸-エタノールを加え、溶媒を留去させた後、エタノール-ヘキサンから結晶化させて目的物 1.1 g (収率 71%) を得た。融点 136-139 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, s), 1.18 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.45 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.85 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 4.19 (1H, s), 4.20-4.90 (1H, br), 5.10 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 6.65-7.05 (2H, br), 7.13 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72-7.85 (1H, m), 7.91-8.02 (2H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 8.80 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz)。

【0042】

#### 実施例14

5-(3,3-ジフェニルプロピルオキシ)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと3,3-ジフェニルプロピルメタンスルホナートを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 55%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, s), 1.21 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.45 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.48 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.55 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.76-2.93 (1H, m), 3.60 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.07 (1H, s), 4.25 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 6.60-7.00 (2H, br), 7.06 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.10-7.34 (10H, m)。

#### 実施例15

4-[[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]オキシメチル]安息香酸メチル

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと4-(ブロモメチル)メチル安息香酸メチルを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 82%。融点 108-110 °C。(メタノール)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (3H, s), 1.22 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.50 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.86 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 3.92 (3H, s), 4.09 (1H, s), 4.76 (2H, s), 6.65-7.00 (2H, br), 7.08 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 10.07 (1H, s), 4.21-4.37 (4H, m), 6.63-6.98 (2H, br), 7.07 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz)。

【0043】

#### 実施例16

$\alpha$ -[[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]オキシ]フェニル酢酸メチル

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと $\alpha$ -ブロモフェニル酢酸メチルを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 82%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, s), 1.21, 1.23 (6H, each d,  $J = 7.0$  Hz), 1.47 (3H, s), 1.57, 1.60 (3H, each s), 2.00, 2.04 (3H, each s), 2.09, 2.11

(3H, each s), 2.75-2.98 (1H, m), 3.70, 3.74 (3H, each s), 4.01 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.60-6.95 (2H, br), 7.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.50 (5H, m)。

#### 実施例17

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(2-ピリジルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと2-クロロメチルピリジン 塩酸塩を用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 17%。融点 88-89 °C。(メタノール)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.10 (1H, s), 4.80 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.89 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.72-7.02 (2H, br), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.67-7.81 (2H, m), 8.50-8.58 (1H, m)。

【0044】

#### 実施例18

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(3-ピリジルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと3-クロロメチルピリジン 塩酸塩を用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 76%。油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.50 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.09 (1H, s), 4.73 (2H, s), 6.63-7.02 (2H, br), 7.09 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.8, 5.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.60-8.71 (1H, br)。

#### 実施例19

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(4-ピリジルメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オールと4-クロロメチルピリジジ 塩酸塩を用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 52%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (3H, s), 1.22 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.50 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.78-2.93 (1H, m), 4.08 (1H, s), 4.73 (2H, s), 6.62-7.01 (2H, br), 7.09 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 8.60 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz)。

【0045】

#### 実施例20

3-(4-イソプロピルフェニル)-5-(2,4-ジニトロフェニルオキシ)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オール (2.0 g, 6.16 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に 0 °C で水素化ナトリウム (60% 流動パラフィン分散物, 270 mg, 6.75 mmol) を加え、同温で 20 分間攪拌した。反応液に1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (1.37 g, 6.78 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて目的物 1.5 g (収率 50%) を得た。収率 50%。融点 137-139 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (3H, s), 1.22 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.57 (3H, s), 1.66 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.86 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 4.13 (1H, s), 6.62-6.95 (3H, m), 7.11 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 8.75-8.86 (1H, m)。

#### 実施例21

5-(2,4-ビスアセチルアミノフェニルオキシ)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-5-(2,4-ジニトロフェニルオキシ)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (800 mg, 1.63 mmol) および 10% パラジウム-炭素 (含水) (80 mg) をエタノール (40 mL) に懸濁し、水素雰囲気下

、60℃で4時間攪拌した。触媒をろ去し、減圧濃縮し、5-(2,4-ジアミノフェノキシ)-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 710 mg を得た。得られた化合物 (710 mg, 1.65 mmol) とトリエチルアミン (290 mg, 1.70 mmol) のクロロホルム (30 mL) 溶液に 0℃で塩化アセチル (0.26 mL, 3.63 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:5) に供し目的物 640 mg (収率 76%) を得た。非晶質。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (3H, s), 1.22 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.52 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.86 (1H, septet,  $J = 6.8$  Hz), 4.11 (1H, s), 6.30 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.60-7.03 (2H, br), 7.05 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz), 7.69 (1H, br s), 8.02 (1H, s), 8.21 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz)。

【0046】

#### 実施例22

$\alpha$ -[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルキシ]フェニル酢酸

$\alpha$ -[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルオキシ]フェニル酢酸メチル (1.20 g, 2.54 mmol) のテトラヒドロフラン (24 mL)-メタノール (6 mL) 混合溶液中に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンから再結晶して、目的物 0.31 g (27%) をジアステレオ混合物(混合比8:1)として得た。融点 163-166℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, s), 1.12-1.25 (6H, m), 1.41-1.56 (6H, m), 1.92-2.10 (6H, m), 2.87 (1H, septet,  $J = 6.6$  Hz), 3.99 (1H, s), 5.08-5.10 (1H, m), 5.20-6.00 (1H, br), 6.60-7.17 (4H, m), 7.20-7.39 (5H, m)。

### 実施例23

$\alpha$ -[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルオキシ]フェニル酢酸

実施例28で得られたろ液を減圧濃縮し、非晶質の目的物 0.50 g (43%) をジアステレオ混合物(混合比1:3)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, s), 1.16-1.26 (6H, m), 1.39-1.56 (6H, m), 1.91-2.10 (6H, m), 2.84 (1H, septet,  $J = 6.8$  Hz), 4.00 (1H, m), 5.07-5.10 (1H, s), 5.40-6.30 (1H, br), 6.50-7.14 (4H, m), 7.20-7.40 (5H, m)。

【0047】

### 実施例24

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(3-フェニル-1-プロピル)オキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)オキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (800 mg, 1.82 mmol) および 10% パラジウム-炭素 (含水) (80 mg) をエタノール (20 mL) に懸濁し、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をメタノールから結晶化させて目的物 610 mg (収率 76%) を得た。融点 78-80 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, s), 1.22 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.48 (3H, s), 1.81 (3H, s), 2.02-2.22 (8H, m), 2.76-2.91 (3H, m), 3.68 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.07 (1H, s), 6.70-6.92 (2H, br), 7.07 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.15-7.32 (5H, m)。

### 実施例25

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-フェネチルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-オール (1.0 g, 3.08 mmol)、フェネチルアルコール (414 mg, 3.39 mmol)、トリフェニルホスフィン (890 mg, 3.39 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレート (590 mg, 3.39 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を、

室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 100:1）に供し目的物 150 mg（収率 11%）を得た。融点 72-74 °C。（メタノール）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, s), 1.21 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.46 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.83 (1H, septet,  $J = 7.0$  Hz), 3.05 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.85 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 4.03 (1H, s), 6.65-7.00 (2H, br), 7.06 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.15-7.50 (5H, m)。

【0048】

#### 実施例26

[3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチルベンゾフラン-5-イル] 4-メトキシベンゾエート

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチルベンゾフラン-5-オール (0.90 g, 2.92 mmol) と 4-メトキシベンゾイルクロリド (0.55 g, 3.21 mmol) のクロロホルム (15 mL) 溶液に室温でトリエチルアミン (0.45 mL, 3.21 mmol) を加え、60 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水 (30 mL) を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を 1 規定塩酸、飽和水酸化ナトリウムで洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をエタノールから結晶化させて目的物 0.52 g（収率 79%）を得た。融点 113-115 °C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.90 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.95 (1H, septet,  $J = 6.8$  Hz), 3.89 (3H, s), 6.99 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.25 (4H, s), 8.20 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)。

#### 実施例27

3-(4-イソプロピルフェニル)-5-(4-メトキシベンジルオキシ)-2,4,6,7-テトラメチルベンゾフラン

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,4,6,7-テトラメチルベンゾフラン-5-オールと 4-メトキシベンジルクロリドを用いて、実施例1に従って目的物を合成した。収率 64%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.06 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.97 (1H, septet,  $J = 6.8$  Hz), 3.82 (3H, s)

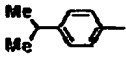
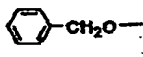
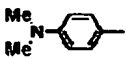
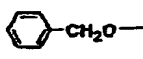

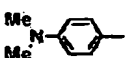
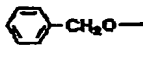
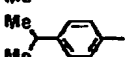
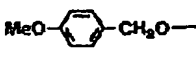
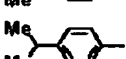
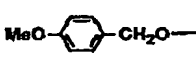
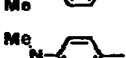
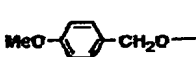

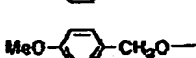

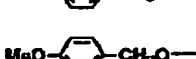



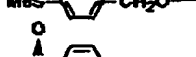
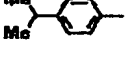
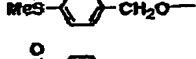
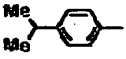
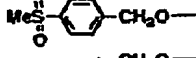
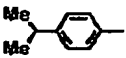
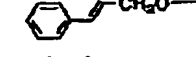
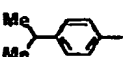
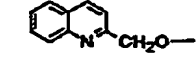


), 4.66 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (4H, s), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz)。

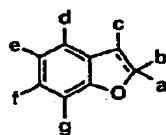
【0049】

実施例で得られた化合物の化学構造式を以下に示す。

【化24】

実施例番号	a	b	c	d	e	f	g	—
1	Me	Me		Me		Me	Me	—
2	Me	Me		Me		Me	Me	—
3	Me			Me		Me	Me	—
4	Me	Me		Me		Me	Me	—
5	Me	Me		H		H	H	—
6	Me	Me		Me		Me	Me	—
7	Me	Me		Me		Me	Me	—
8	Me	Me		Me		Me	Me	—
9	Me	Me		Me		Me	Me	—
10	Me	Me		Me		Me	Me	—
11	Me	Me		Me		Me	Me	—
12	Me	Me		Me		Me	Me	—
13	Me	Me		Me		Me	Me	—
14	Me	Me		Me		Me	Me	—

【化25】



実施例番号	a	b	c	d	e	f	g	=
15	Me	Me		Me		Me	Me	—
16	Me	Me		Me		Me	Me	—
17	Me	Me		Me		Me	Me	—
18	Me	Me		Me		Me	Me	—
19	Me	Me		Me		Me	Me	—
20	Me	Me		Me		Me	Me	—
21	Me	Me		Me		Me	Me	—
22	Me	Me		Me		Me	Me	—
23	Me	Me		Me		Me	Me	—
24	Me	Me		Me		Me	Me	—
25	Me	Me		Me		Me	Me	—
26	Me	-		Me		Me	Me	=
27	Me	-		Me		Me	Me	=

【0050】

製剤例 1

- |                    |        |
|--------------------|--------|
| (1) 実施例4で得られた化合物   | 50mg   |
| (2) ラクトース          | 34mg   |
| (3) トウモロコシ澱粉       | 10.6mg |
| (4) トウモロコシ澱粉 (のり状) | 5mg    |

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.4mg

(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム 20mg

計 120mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

【0051】

#### 実験例1

ヒト・ニューロblastoma SK-N-SH細胞における $\beta$ アミロイド毒性に対する細胞保護作用を調べた。

#### (方法)

##### a) 実験材料

ヒト・ニューロblastoma SK-N-SH細胞：アメリカン・タイプ・セルカルチャー (ATCC) より購入

DMEM/F-12培地：日研生物医学研究所 (株) より購入

カルウム・マグネシウム不含リン酸生理食塩水 (PBS (-))：日研生物医学研究所 (株) より購入

N2添加物およびEDTA溶液：ギブコBRL社より購入

牛胎児血清およびペニシリン (5000 U/ml) ストレプトマイシン (5mg/ml) 混液：バリオワイタッカー社より購入

組み替え型ヒト・インターフェロンガンマ (rhIFN- $\gamma$ ) およびアラマーブル (商品名) 試薬：和光純薬工業 (株) より購入

培養フラスコ：ファルコン社製を使用

96穴コラーゲンコート・マルチプレート：イワキガラス社製を使用

$\beta$ アミロイド25-35：バッケム社より購入

他の試薬：市販の特級品を使用

##### b) 実験方法

#### (1) SK-N-SH細胞の培養

SK-N-SH細胞を、5% FCS、0.5% N2、10 mM HEPESおよび1% ペニシリン (5000 U/ml) ストレプトマイシン (5mg/ml) 混液を含むDMEM/F-12培地を用いて、10%二酸化炭素/90%空気混合ガス下にて炭酸ガス恒温器で継

代培養を行った。サブコンフルエント状態まで培養したのち、2.5 mM EDTA を含むPBS (-) 溶液で剥離した細胞を $1.0 \times 10^4$ 個/100  $\mu$ l/ウエルの割合で96穴コラーゲンコート・マルチプレート播種し、1日後、培養液の80  $\mu$ l を1.25 ng/mlのrhIFN- $\gamma$ を含むDMEM/F-12培地(FCS、N2添加物不含)に置換し、さらに24時間培養したものを細胞毒性試験に使用した。

### (2) $\beta$ アミロイド25-35誘発神経細胞毒性に対する保護作用の測定

96穴コラーゲンコート・マルチプレートに播種しIFN- $\gamma$ 前処置を行ったSK-N-SH細胞の培養液80  $\mu$ l を除去し、終濃度10  $\mu$ Mの $\beta$ アミロイド25-35と最終濃度1  $\mu$ Mになるように調製した化合物とを40  $\mu$ lずつ同時に添加し、細胞毒性試験を開始した。

なお、化合物はジメチルスルホキサイド(DMSO)で10 mMの濃度に調製したものを使用し、 $\beta$ アミロイド25-35は滅菌精製水で5 mMの濃度に調製し、-80℃に凍結保存したものを希釈し超音波処理したものを使用した。

### (3) 細胞生存活性の評価

細胞毒性試験を開始した3日後に生存している神経細胞の生存活性はアラマーブルー(商品名)試薬の細胞による還元活性を指標に測定した。細胞培養液の20  $\mu$ lを除去し20  $\mu$ lのアラマーブルー試薬を添加し、4時間に還元されるアラマーブルー試薬をプレートリーダー(コロナ社、MTP-32マイクロプレートリーダー)にて比色定量(測定波長570 nm、参照波長600 nm)した。細胞保護作用は下記の式により算出した。

【化26】

$$\text{化合物の細胞保護活性} = \frac{A-B}{C-B} \times 100 \quad (\%)$$

A: 化合物+ $\beta$ アミロイド添加群の生存活性

B:  $\beta$ アミロイド添加群の生存活性

C: コントロールの生存活性

(結果)

化合物1用量につき最低4ウエルを用い、 $\beta$ アミロイド添加群の生存活性に対する比較をダンネットtテストを用いて解析した。結果を下表に示す。

実施例化合物 細胞保護活性 (%)

1	30.7
2	27.9
3	39.4
7	27.3
12	44.8
14	44.2
25	47.0

この結果より、化合物 (I) および (Ia) は優れた  $\beta$  アミロイド毒性保護作用を有することがわかる。

## 【0052】

## 【発明の効果】

化合物 (I) および (Ia) は、優れた神経変性抑制作用および脳内移行性を有し、低毒性であり、神経変性疾患予防・治療剤として有用である。

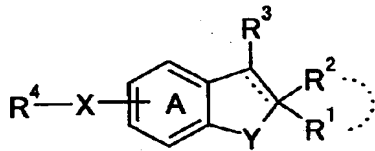
【書類名】要約書

【要約】

【課題】優れた神経変性抑制剤を提供する。

【解決手段】式

【化1】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ はHまたは置換基を有していてもよい炭化水素基、あるいは $R^1$ と $R^2$ は置換基を有していてもよい3-8員同素・複素環を形成してもよく、 $R^3$ はH、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい芳香族基、 $R^4$ は置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい芳香族基を有し、かつさらに置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基またはアシル、X、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子、A環は  $-X-R^4$ のほかにさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す〕で表される化合物またはその塩。

【効果】本発明の化合物またはその塩は、優れた神経変性抑制剤として有用である。

【選択図】なし

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000002934

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【氏名又は名称】

武田薬品工業株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100073955

【住所又は居所】

大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

【氏名又は名称】

朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】

100077012

【住所又は居所】

大阪府大阪市淀川区十三本町2-17-85 武田

薬品工業株式会社内

【氏名又は名称】

岩谷 龍

特平 9-148325

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社